

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1927

THÈSE 553

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

Par **Emile FELLOUS**

Né à Tunis le 23 janvier 1900
Ancien externe des Hôpitaux de Paris
Diplômé de l'Institut médico-légal et de Psychiatrie

LA VACCINOTHÉRAPIE

dans la

BLENNHORRAGIE AIGUE

et

L'ANATOXINE GONOCOCCIQUE

Président : M. LEGUEU, professeur

PARIS

Librairie LE FRANÇOIS

91, Boulevard Saint-Germain

1927

LA VACCINOTHÉRAPIE
dans la
BLENNHORRAGIE AIGUE
et
L'ANATOXINE GONOCOCCIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1927

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

Par **Emile FELLOUS**

Né à Tunis le 23 janvier 1900

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

Diplômé de l'Institut médico-légal et de Psychiatrie

LA VACCINOTHÉRAPIE

dans la

BLENNHORRAGIE AIGUE

et

L'ANATOXINE GONOCOCCIQUE

Président : M. LEGUEU, professeur

PARIS

Librairie **LE FRANÇOIS**

91, Boulevard Saint-Germain

1927

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale		CUNÉO.
Physiologie		H. ROGER.
Physique médicale		STROHL.
Chimie organique et chimie générale		DESGREZ.
Bactériologie		LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale		BRUMPT.
Pathologie et thérapeutiques générales		Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale		SICARD.
Pathologie chirurgicale		LECÈNE.
Anatomie pathologique		ROUSSY.
Histologie		N.
Pharmacologie et matière médicale		TIFFENEAU.
Thérapeutique		LOEPER.
Hygiène		Léon BERNARD
Médecine légale		BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée		RATHERY.
Clinique médicale		CARNOT.
Hygiène et clinique de la première enfance		BESANÇON.
Clinique des maladies des enfants		ACHARD.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		WIDAL.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		MARFAN.
Clinique des maladies du système nerveux		NOBÉCOURT.
Clinique des maladies infectieuses		H. CLAUDE.
Clinique chirurgicale		JEANSELME.
Clinique ophtalmologique		GUILLAIN.
Clinique urologique		TEISSIER.
Clinique d'accouchements		DELBET.
Clinique gynécologique		HARTMANN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		LEJARS.
Clinique thérapeutique médicale		GOSSET.
Clinique oto-rhino-laryngologique		TERRIEN.
Clinique thérapeutique chirurgicale		LEGUEU.
Clinique propédeutique		COUVELAIRE.
Professeur sans chaire		BRINDEAU.
		JEANNIN.
		J.-L. FAURE.
		OMBRÉDANNE.
		VAQUEZ.
		SEBILEAU.
		DUVAL.
		SERGENT.
		BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	Pathologie médicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE ...	Chimie biologique.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
I. de JONG	Anatomie pathologique
DUVOIR	Médecine légale.
ECALLE	Obstétrique.
FIESSINGER ..	Pathologie médicale.
GATELLIER ...	Pathologie chirurgicale
GARNIER	Pathologie expérimentale
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER.	Urologie.
HOVELACQUE.	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.

MM.

JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri).	Chimie biologique
LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie
LÉVY-SOLAL ..	Obstétrique.
LHERMITE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale
METZGER	Obstétrique.
MONDOR	Pathologie chirurgicale
MOURE	Pathologie chirurgicale
MULON	Histologie.
PHILIBERT ...	Bactériologie.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale
RICHET Fils...	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RHODOT (Past.).	Pathologie médicale.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUENIOT	Obstétrique.

M.

RETTERER	Histologie.
TANON	Pathologie médicale.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE.....	Clinique chirurgicale.	LERI.....	Clinique médicale.
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT....	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.	PROUST.....	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE..	Clinique médicale.	SCHWARTZ...	Clinique chirurgicale.
LE LORIER....	Clinique obstétricale.	VILLARET....	Clinique médicale.
LEREBoullet	Clinique médicale infantile.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé..	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.....		Education physique.
LEDOUX-LEBARD.....		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MON ONCLE VICTOR

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur FÉLIX LEGUEU
Professeur de Clinique urologique
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu me faire le grand
honneur d'accepter la présidence
de ma thèse.*

Hommage très respectueux.

A Monsieur le Docteur GARCIN
Chef de Clinique urologique
à l'Hôpital Necker

*Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse.
Témoignage de respectueuse affection.*

A Monsieur le Docteur A. JAUBERT
Chef de laboratoire à l'Hôpital Broussais

et

Monsieur le Docteur PIERRE GOY
de l'Institut Pasteur

Hommage de respect et de reconnaissance pour l'aide précieuse qu'ils m'ont apportée dans ces recherches.

A mes Maîtres des Hôpitaux

Monsieur le Professeur VAQUEZ
Professeur de Clinique thérapeutique

Monsieur le Docteur ENRIQUEZ
Médecin de l'Hôpital de la Pitié

M. le Docteur DUJARRIER.

M. le Professeur Emile SERGENT.

M. le Docteur BABINSKI.

M. le Professeur HARTMANN.

M. le Docteur SWARTZ.

M. le Docteur DONZELOT.

M. le Docteur GUILLEMOT.

M. le Docteur DEVRAIGNE.

M. le Professeur BALTHAZARD.

A MM. les Docteurs :

Gaston DURAND, SOUPAULT, ROUHIER, MOUQUIN, DALSACE,
VIARD, MATHIÉ, KUSS, RAVINA, FOUQUIAU, CARRIÉ,
MATHIEU, Pierre WEIL.

AVANT-PROPOS

CHAPITRE PREMIER

De la Vaccinothérapie en général

C'est de l'empirisme et de l'observation que naquirent les grands principes touchant à l'Immunité.

Se basant sur de vieilles croyances populaires, Jenner sut le premier, grâce à une observation longue et minutieuse, dégager les principes essentiels et fondamentaux de la Vaccinothérapie préventive.

Plus tard, Pasteur, par la découverte du pouvoir vaccinant des microbes atténués, jetait définitivement les bases de la Vaccination.

Le terme impropre de vaccin, emprunté à la méthode Jennerienne, tire son nom de génisse (Vacca). On a voulu

étendre ce terme à tous les microbes destinés à provoquer l'immunisation de l'organisme, comme la vaccine l'avait fait indirectement vis-à-vis de la variole.

Actuellement on désigne sous le terme générique de vaccin toute émulsion microbienné dans un liquide quelconque. Généralement ces microbes sont tués ou atténués au point d'avoir perdu toute action pathogène. Divers procédés peuvent être mis en œuvre pour atteindre ce but ; le vieillissement des cultures et l'atténuation par la chaleur furent les méthodes inaugurales. Chaque espèce microbienne possède une température de culture optima et si cette température augmente, la vitalité bactérienne diminue progressivement au point d'être complètement abolie. Généralement c'est vers 60° que la plupart des microbes perdent la faculté de se reproduire et meurent. Le froid également pour quelques rares espèces sensibles (Méningocoques, Gonocoques, etc.) peut être avantageusement employé.

Dans le cadre des agents physiques, les rayons ultra violets et différentes parties du spectre, l'électricité, doivent être également mentionnés. Parmi les agents chimiques les principaux antiseptiques utilisés ont été jusqu'ici l'Iode, le Fluorure de Sodium, l'Ether, l'Acide Phénique, le Formol. Besredka (1) a préconisé les virus sensibilisés par un sérum Anti.

D'autres techniques plus brutales cherchent au contraire à démolir la texture cellulaire, et c'est ainsi, par exemple que Mauté (2), traitant les microbes avec une solution de

soude au 1/10, obtient des vaccins, dans lesquels ne figurent plus aucun corps microbien.

Nous apercevons déjà la complexité du problème de l'Immunisation active, car si certains auteurs prétendent que les corps microbiens doivent être respectés, d'autres au contraire soutiennent que les extraits de ces corps sont seuls intéressants. Mais par quel mécanisme ces protéines bactériennes, ces endo ou exotoxines pourront-elles intervenir efficacement dans un organisme infecté ?

Nous ne nous occuperons en effet dans ce travail que des vaccins au point de vue curatif, c'est-à-dire de la Vaccinothérapie.

Il nous serait malaisé de chercher à résoudre le problème en l'état actuel de nos connaissances, et nous nous bornerons simplement à enregistrer la théorie de Wright, car c'est sous l'impulsion de cet auteur que le « *vaccin curatif* » est entré définitivement dans la pratique courante et journalière.

La Vaccinothérapie trouve ses principales indications dans toutes les infections localisées, siégeant, soit en plein tissu, soit en surface. En injectant le vaccin en tissu sain, on crée un foyer inflammatoire de même nature que celui causé par les microbes infectants. Mais dans ce cas les microbes injectés sont incapables de prolifération, et leur nombre est strictement limité.

Aussi l'organisme pourra-t-il réagir et répondre à ces injections par la formation d'anticorps spécifiques, capables

d'une action plus ou moins directe au niveau du foyer infecté. Il est même naturel de penser que les phénomènes si connus de leucocytose et de phagocytose, mis en lumière par notre Maître Metchnikoff, sont déclanchés par l'injection vaccinale, et qu'il se crée dans l'organisme une véritable orientation de sa défense globale contre les germes infectants.

On obtient ainsi une *Immunisation Active* ; c'est l'organisme entier qui s'est lui-même défendu. Cette Immunité acquise par la Vaccinothérapie n'offre alors aucun parallélisme avec l'immunité passive, due à l'injection de sérums spécifiques.

La Sérothérapie consiste, en effet, à injecter dans un organisme infecté un sérum provenant d'êtres préalablement immunisés par injections successives de germes semblables à ceux que l'on veut combattre, et ce sérum immunisant renferme des agglutinines, des précipitines, des sensibilisatrices, capables d'aider ou d'engendrer les phénomènes d'agglutination microbienne, de précipitation et ultérieurement, de la lyse des bactéries et vraisemblablement de leur destruction.

Au cours des injections immunisantes par microbes ou par toxines, les réponses de l'organisme seront très différentes d'un sujet à l'autre. Tel cheval fabriquera rapidement un excellent sérum anti-diphtérique ; tel autre ne répondra que faiblement aux mêmes sollicitations vaccinales.

De même en Vaccinothérapie l'homme répondra comme

l'animal en réagissant diversement ; il fabriquera lui aussi plus ou moins rapidement, avec plus ou moins d'abondance, des anticorps spécifiques d'où dépendront le succès ou l'échec de la thérapeutique vaccinale. La valeur de l'antigène, les doses injectées, la fréquence des injections sont autant de points primordiaux, dont malheureusement l'explication nous échappe bien souvent.

Nous voyons donc déjà la différence fondamentale qui existe entre l'Immunité Active, et l'Immunité Passive, et il nous est permis d'entrevoir toute l'importance que comportera la posologie de tels remèdes.

En effet si en, *Sérothérapie l'intérêt commande l'emploi d'injections à doses massives*, il n'en est pas de même pour un vaccin. En injectant de grandes quantités de sérum nous apportons à l'organisme infecté une armée défensive dont l'action est directement proportionnelle à la qualité du sérum et au volume injecté, alors qu'en inoculant dans un organisme malade une grande quantité de vaccin, nous mettrons cet organisme vraisemblablement en infériorité, car il aura non seulement à se défendre contre ses microbes infectants, mais encore contre les protéines étrangères apportées par le vaccin, d'où surcroît de travail et possibilité de défaillance organique.

C'est vraisemblablement ce qui se produit au cours de la « phase négative » de Wright. Aussi nous permettons-nous déjà d'attirer l'attention du clinicien sur ce point très important, car s'il est salulaire parfois d'injecter un milliard

de microbes tués, il peut être désastreux d'en inoculer 10 fois plus.

Nous verrons ultérieurement comment nous concevons la Posologie vaccinale, et plus particulièrement dans la Vaccinothérapie anti-blennorragique.

CHAPITRE II

De la Vaccinothérapie anti-blennorragique

La Vaccinothérapie Anti-blennorragique a été très longtemps en France l'objet d'un ostracisme vraisemblablement mérité. Elle était réservée uniquement aux infections chroniques et aux complications des infections gonococciques.

Le Professeur Legueu et les Docteurs Maringer et Lavenant estimaient l'emploi des vaccins dangereux à la période aiguë de l'infection gonococcique, mais il semble que depuis quelque temps cette Vaccinothérapie a été spécialement étudiée par les chercheurs et prise en considération par les urologistes, qui ont mis à l'essai de très nombreuses préparations vaccinales. Des résultats indéniables ont été obtenus par cette thérapeutique dans les complications de la blennorragie chez l'homme et chez la femme.

Mais jusqu'à ce jour, malgré les observations isolées de Nicolle et Blaizot, Cruveilhier, Le Fur, Le Moignic et Sézary,

l'emploi des vaccins en Urologie ne semblait pas particulièrement indiqué à la période aiguë de la Blennorragie.

Au cours de ce travail nous apportons les résultats cliniques et bactériologiques que nous avons obtenus au moyen d'une technique nouvelle appliquée dans le service de notre Maître, Monsieur le Professeur Legueu.

Les résultats acquis sont plus qu'encourageants et loin d'être une faillite, la *Vaccinothérapie Anti-Gonococcique des infections aiguës, bien comprise et bien conduite, nous paraît être le traitement de l'avenir.*

Le vieil axiome qui dirigeait le traitement de début d'une urétrite aiguë était jusqu'à présent « laissez-couler ». En effet que peut-on faire localement à la période aiguë d'une urétrite blennorragique : l'antiseptique le plus dilué est toujours trop irritant.

Le praticien est condamné à une extrême prudence pendant la période des phénomènes inflammatoires. Il lui est fort rarement permis d'appliquer le traitement abortif, car le plus souvent le malade se présente trop tard à la consultation. Son infection est déjà profondément établie et à ce moment le rôle des antiseptiques est très limité, car ils ne pourront agir qu'en surface. Il semble bien que dans ce cas l'injection d'un vaccin qui pourra créer des anticorps spécifiques, circulant dans tout l'organisme, et imprégnant tous les tissus, sera logiquement la méthode de choix.

Si l'on se décide à cette intervention, on pourra alors employer, soit un auto-vaccin, soit un stock vaccin. Mais

la préparation de l'auto-vaccin demande plusieurs jours ; l'isolement et la culture des gonocoques sont difficiles, lents et il n'est pas toujours permis d'obtenir malgré de nombreux repiquages un développement important de ces germes. Aussi est-il pratiquement impossible de se servir d'un auto-vaccin et l'on doit avoir recours le plus souvent à des stocks-vaccins qu'il est facile de se procurer immédiatement dans le commerce. Le stock-vaccin est généralement d'un prix peu élevé, la formule en est connue et il offre en outre l'avantage, étant constitué par de nombreuses souches microbiennes, d'en renfermer vraisemblablement quelques-unes très antigéniques, c'est-à-dire capables de solliciter avec succès l'organisme infecté.

Ces stocks-vaccins, toujours semblables à eux-mêmes, provoquent des réactions locales, générales, focales, bien connues pour chacun d'eux, et le praticien pourra facilement au bout de quelque temps en connaître la Posologie.

Innombrables sont les vaccins anti-gonococciques créés jusqu'à ce jour. Nous allons passer en revue, rapidement, ces principaux stocks anti-microbiens.

A. Vaccin anti gonococcique de l'Institut Pasteur.

Ce vaccin est préparé avec des gonocoques, provenant de nombreuses souches, tuées par la chaleur à 56°. Il est mis en suspension dans l'eau physiologique à 80/00. Chaque centimètre cube contient un milliard de gonocoques. La Posologie en est la suivante :

On commence par injecter un quart de centimètre cube, puis on continue par un demi, et un centimètre cube, dose que l'on répète 4 fois.

Une nouvelle formule vaccinale est préparée par l'Institut Pasteur, dans laquelle chaque centimètre cube d'émulsion renferme 4 milliards de germes.

Certains auteurs ont signalé quelques résultats encourageants obtenus dans les complications de la blennorragie ; mais nous n'avons jamais vu signaler de guérison d'urétrite aiguë.

B. Vaccin de Demonchy, Le Moignic et Sézary.

Le « Lipogon » est un vaccin à excipient huileux, qui contient 10 à 15 milliards de gonocoques par centimètre cube, donc très riche en germes. On commence par injecter 1/2 cc. de vaccin dans la masse musculaire, introduisant ainsi dans l'organisme 7 milliards 1/2 de gonocoques. L'absorption en est très ralentie, permettant d'injecter de ce fait jusqu'à 30 ou 50 milliards de germes, sans déterminer de trop vives réactions locales ou générales. Ce vaccin se montre très actif dans les complications de la blennorragie, et de nombreux résultats satisfaisants ont été enregistrés, principalement dans les rhumatismes articulaires gonococciques.

C. Depuis, Demonchy a préparé un vaccin autogène aqueux à grande puissance. Ce sont des microbes tués à 56°, en suspension dans l'eau additionnée de sulfate de magnésie

à 10 0/00. L'auteur préconise l'injection d'un milligramme à deux centigrammes de microbes. Suivant les cas la dose injectée est d'autant plus petite que les phénomènes inflammatoires sont plus marqués.

D. De nombreux auteurs se sont attachés à débarrasser les microbes de leurs toxines, afin d'éviter les réactions organiques violentes. A cet effet, Nicolle et Blaizot ont préconisé le « Dmegon », vaccin atoxique, comprenant pas 1/2 cc. 25 millions de gonocoques et 225 millions de synocoques, dont les cultures sont atténuées par un lavage d'une solution de fluorure de sodium à 70/00. Les injections sont intramusculaires et se font tous les 4 jours, concurremment avec le traitement local.

Actuellement certains auteurs préconisent l'emploi de ce vaccin associé à des injections intra-veineuses de Gonacrine.

E. Renaud Badet prépare un vaccin polyvalent détoxiqué où on a cherché à séparer le gonocoque de ses toxines. Les gonocoques sont traités par la soude, et précipités dans l'acide chlorhydrique. Le précipité formé par les stromas microbiens ne présente pas de toxicité, mais il est néanmoins, paraît-il, capable de donner naissance à des anticorps.

On arrive ainsi par ce procédé à pouvoir injecter jusqu'à 50 ou 80 milliards de corps microbiens.

F. Ranque et Senez préparent un vaccin anti-gonocoëcique dans lequel les microbes sont tués par une solution Iodo

Iodurée forte. L'iode est ensuite détruit par une solution d'hypo-sulfite de soude. Ce vaccin est généralement très bien toléré et il est surtout avantageux de l'employer d'après les conseils des auteurs eux-mêmes, dans les complications de la blennorrhagie.

G. Certains auteurs, comme Renault, ont préconisé l'emploi de rayons ultra violets pour tuer les gonocoques. Ils obtiennent par cette méthode des émulsions vaccinales bien tolérées, même à fortes doses.

H. Le vaccin de Cruveilher ou virus vaccin sensibilisé suivant le procédé de Besrerka, consiste à atténuer la virulence du gonocoque grâce à un sérum anti-gonococcique.

I. Costa a préconisé un vaccin formolé qui aurait donné de bons résultats dans les arthrites gonococciques.

J. Le vaccin Eucratol ou vaccin de Baril et Creuze, ne contient pas de gonocoques. C'est un vaccin polyvalent et polymicrobien. Tous les microbes sont tués par la chaleur et mis en suspension dans l'eau physiologique. L'Eucratol donne des réactions générales assez fortes. Il est vraisemblable que son emploi ressort plutôt de la Protéinothérapie que de la Vaccinothérapie spécifique. L'Eucratol a été employé avec quelque succès dans la blennorrhagie de la femme.

K. *Vaccin gonococcique de Parke et Davis.*

C'est un stock vaccin-polyvalent. On a enregistré parfois de bons résultats dans les complications de la blennorrhagie.

L. Le vaccin du Professeur Bruschettini, de Gênes, est polymicrobien. Il contient des gonocoques, des staphylocoques, des entérocoques, des pseudo-diphthériques et des colibacilles. Les injections sont intra-musculaires et à peu près indolores ; elles se font tous les 3 ou 4 jours. Ce vaccin donne de bons résultats dans les complications de la blennorrhagie. (Bartholinites, salpingites, arthrites).

M. Le vaccin du Professeur Volpino Pangon (résultats dans les épидидymites et rhumatismes).

N. L'entérovaccin de Lumière présenté en sphérules kératinisées (Rhéantine).

Il ne nous a jamais été signalé de guérisons de blennorrhagies à la période aiguë par l'emploi de ces stocks-vaccins, et les résultats thérapeutiques obtenus ne semblent pas sortir du cadre des complications dues à l'infection gonococcique.

Il est vraisemblable que les résultats enregistrés à la suite d'injections de vaccins à forte teneur microbienne tels que ceux de Renaud Badet, Demonchy, Le Moignic, et Sézary sont dus à un choc protéinothérapique.

MM. Grimberg et Uzan (3) ont insisté sur ce fait. « Des protéines étrangères provoquent dans un organisme une réaction immédiate, se traduisant cliniquement par des frissons, une élévation thermique et des phénomènes sanguins, rappelant le choc hémoclasique de Widal. La Peptone à 5 % (Nolf) le lait ou ses dérivés, caséosan, albusol

[Aman (4), Tansard (5)], etc. peuvent être utilisés. Il s'agirait de la désagrégation de certaines albumines de l'organisme sous l'influence de l'injection de protéines, et la libération d'Histidines. Les produits de désagrégation produiraient d'après Weichard (6), une stimulation de l'activité générale du protoplasma de toutes les cellules de l'organisme. »

Nous en rapportant donc aux conclusions de nos prédécesseurs, nous n'avons pas voulu faire l'expérimentation de ces différents stocks vaccins dans le traitement de l'urétrite aiguë et nous avons utilisé un nouveau vaccin antimicrobien et antitoxique du Docteur Jaubert (le Gonagone).

Nous estimons en effet que les résultats obtenus par le choc protéinothérapique découlent de méthodes aveugles, dangereuses, inégales et non scientifiques. Nous pensons qu'il est plus logique de rechercher une immunité réelle, spécifique, antitoxique et antimicrobienne, déclanchée à la suite de l'injection d'un vaccin à formule bien définie et ne provoquant pas dans l'organisme de réponses brutales et parfois dangereuses.

CHAPITRE III

De l'importance du facteur " TOXINE " dans la formule vaccinale

MM. A. Jaubert (7) et P. Goy ont tout dernièrement exposé des conceptions nouvelles sur la vaccinothérapie générale, et sur la vaccinothérapie anti-blennorragique en particulier. Dans un article original publié dans les « Sciences Médicales » du 30 septembre 1926 ces auteurs attribuaient les échecs de la vaccinothérapie dans la blennorragie aiguë à deux causes principales :

1° Au nombre trop restreint et au renouvellement sans doute insuffisant des souches de gonocoques utilisées.

2° A l'unique préoccupation que les auteurs semblent avoir de faire des émulsions vaccinales très denses, douées d'un fort pouvoir antimicrobien, et capables d'exercer sur l'organisme une action anti-microbienne intense, mais sans se préoccuper aucunement des actions anti-toxiques. De plus ces auteurs sont convaincus qu'il existe plusieurs races de

gonocoques, suscitant dans l'organisme des réactions humo-
rales non identiques.

Plusieurs faits en témoignent : Sérologiquement la diversité des sensibilisatrices des sujets infectés est bien démontrée par la diversité des résultats obtenus, selon que l'on utilise pour la fixation du complément, des émulsions de gonocoques provenant de souches diverses.

Cette méthode de diagnostic si précieuse dans certaines infections, où l'on possède des antigènes nettement définis, constamment pareils à eux-mêmes, semble vouée ici à l'échec et il paraît bien que la pluralité des souches gonococciques en est la cause.

D'autre part la clinique montre combien sont variables les évolutions des urétrites gonococciques qui tantôt sont bénignes et de courte durée, tantôt peuvent se compliquer rapidement, et même devenir des septicémies mortelles. Les échecs de la Sérothérapie gonococcique plaident encore en faveur de la pluralité des races, car il est possible que l'inefficacité des sérums s'explique par leur imparfaite appropriation à la diversité des cas, d'où immunisation incomplète du sujet inoculé.

Mais ce qui surtout a retenu notre attention dans les conceptions nouvelles de ces auteurs, c'est, comme nous l'avons dit plus haut, la grande importance qu'ils attachent au rôle joué par les sécrétions microbiennes pendant la période aiguë de l'urétrite gonococcique.

Le rôle important des toxines microbiennes ou plus

modestement de leurs sécrétions, est incontestable aujourd'hui. MM. Noël Fiessinger et H. Walter (8) écrivaient tout dernièrement dans un article original :

« Ajoutons qu'il est assez difficile de dissocier l'infection de l'intoxication. A l'état vivant, les micro-organismes pathogènes agissent par leurs produits de sécrétion qui peuvent persister même après la destruction des corps microbiens ; l'importance de ces toxines microbiennes s'accroît chaque jour, les travaux modernes ayant montré définitivement que *« l'infection se résoud en une intoxication »*. Parfois, d'ailleurs, l'infection lèse d'autre manière ; elle devient génératrice de toxines, soit en produisant une désintégration cellulaire (l'un de nous a montré l'importance des auto-hépatotoxines survenant au cours de l'autolyse in vivo) soit en créant des fermentations ou des putréfactions au dépens du milieu où elle se développe. »

MM. Jaubert et Goy pensent que dans la blennorrhagie il en est de même et que les phénomènes douloureux et inflammatoires, les complications, l'acquisition de virulence par des saprophytes banaux, le passage à la chronicité, sont imputables surtout et avant tout, aux toxines gonococciques.

De nombreux auteurs ont pu en effet réaliser expérimentalement des urétrites identiques aux urétrites gonococciques, uniquement par l'injection dans l'urètre de toxines spécifiques. Chez le malade les sécrétions microbiennes font de l'urètre infecté un terrain inflammatoire de choix, dans

lequel l'évolution et la virulence des germes se manifesteront avec intensité.

Il semble donc que dans toute urétrite aiguë récente il faille agir vite contre les sécrétions gonococciques irritantes cause des phénomènes douloureux de l'infection, et vraisemblablement responsables aussi ultérieurement des complications, de la persistance de l'infection et de la chronicité.

MM. Jaubert et Goy préconisent donc l'introduction dans les vaccins anti-gonococciques d'une anatoxine. Déjà quelques auteurs avaient préconisé l'emploi comme vaccins de bouillons âgés de cultures de gonocoques. Horalek (9) avait signalé des cures heureuses dans le traitement des inflammations des organes génitaux urinaires et surtout des annexes, à la suite d'injections de cultures en bouillon de 5 jours.

Dans une statistique portant sur 600 cas, cet auteur donne un pourcentage de guérisons s'élevant à 82 %. Mais cette vaccination est accompagnée de phénomènes généraux marqués, et le pouvoir cachectisant des sécrétions microbiennes rendaient dangereux l'emploi d'une telle méthode.

MM. Jausion et Dioz (10) sur 10 urétrites aiguës traitées par une gonotoxine obtenue par filtration sur bougie, de cultures en bouillon ascite âgées de 2 à 4 jours guérissent 7 malades. Ces auteurs considèrent cette toxine comme un produit vaccinothérapique très actif, mais elle leur a donné des réactions un peu vives (38°5). Aussi préférèrent-ils à son emploi celui d'un gono-lyso-vaccin.

De leur côté MM. Jaubert et Goy étudièrent l'action toxique et l'action thérapeutique des sécrétions gonococciques. D'une part ils s'aperçurent que le gonocoque cultivé en milieu favorable donne une toxine mortelle pour l'animal (cobaye tué en quelques heures par l'injection d'un cc. de toxines sous la peau). Cette action toxique explique bien les phénomènes inflammatoires et douloureux des infections gonococciques.

D'autre part ces auteurs constatèrent que ces toxines injectées à l'homme même à doses minimales provoquaient des réactions douloureuses et cachectisantes, interdisant son emploi.

Mais, MM. J. et G. avaient entrevu dès leurs premiers essais le haut pouvoir thérapeutique de ces produits microbiens. En cultivant les gonocoques sur des milieux spéciaux (et c'est là, un des points essentiels d'où dépend tout le succès), en soumettant leurs toxines à un séjour prolongé à l'étuve et en les traitant ensuite par des produits chimiques appropriés, ces auteurs obtinrent *un anatoxine très bien tolérée par l'organisme, inoffensive pour le cobaye et conservant cependant un pouvoir antigénique élevé.*

Ce pouvoir est en effet contrôlé par le procédé de la floculation, avec un sérum Anti. (Méthode de G. Ramon).

Le vaccin Gonagone est donc constitué par une émulsion de gonocoques tués par l'iode. A deux parties de cette émulsion microbienne on ajoute une partie d'anatoxine gonococcique, provenant de souches antigéniques mul-

tiples. Mais d'après les auteurs, et c'est aussi notre pensée, si la formule vaccinale s'en tenait là, elle serait incomplète.

En effet, chacun sait que dès les premiers jours de la blennorrhagie, le gonocoque n'est plus seul en cause. L'urètre est une cavité ouverte, et normalement souillée par des bactéries banales. Sous l'influence des sécrétions gonococciques, ces bactéries banales acquièrent un développement intensif et vraisemblablement une virulence qui viendra s'ajouter aux méfaits des diplocoques de Neisser.

La grande majorité des auteurs est entièrement d'accord sur ce point et le terme Blennorrhagie, qui implique toujours il est vrai la présence indispensable du gonocoque, indique également, et le plus souvent, qu'il y a avec ce germe, des associations microbiennes également responsables de l'infection urétrale.

Le Staphylocoque est rapidement présent dans les écoulements urétraux datant de quelques jours : Il est constaté dans plus d'un tiers des urétrites gonococciques dès le 3^e ou 6^e jour.

D'autres germes, tels que l'Entérocoque, le Bacille Pseudo Diphtérique, le Colibacille, et le Bacille de Friedlander, sont très souvent présents également dans le pus blennorrhagique.

Le passage à la chronicité de la blennorrhagie, ses complications, telles que : Cystites, Prostatites, Epididymites, Orchites, Arthrites, etc., sont vraisemblablement les conséquences de cette flore microbienne secondaire dont la viru-

lence est exaltée par son évolution dans un terrain inflammatoire.

Aussi dans la Spermoculture n'est-il pas rare de retrouver ces différents germes associés au gonocoque. « Toujours virulents, plus armés que le gonocoque et diffusant également leurs toxines, ces divers microbes associés pullulent dans un terrain de choix, exercent leur action pathogène d'autant plus facilement que la lutte phagocytaire semble s'être concentrée sur celui-ci. » C'est alors, comme nous l'avons dit plus haut, la période des complications générales ou locales, dans lesquelles on retrouve difficilement le diplocoque de Neisser, car son rôle de premier plan s'est laissé déborder par les bactéries banales. »

Il nous serait malaisé de dire exactement quelle est la valeur pathogène respective de ces différents germes associés. Leur fréquence dans les écoulements urétraux n'est pas une preuve de leur action nocive. C'est ainsi que le staphylocoque blanc et la bacille pseudo-diphtérique sont très fréquemment décelés dans l'urétrite ; cependant nous ne pensons pas que ces germes aient une action de valeur indiscutable, car les inoculations expérimentales que l'on peut faire avec ces bactéries n'ont jamais déterminé chez les animaux injectés des troubles bien marqués.

Nous attacherons plus volontiers de l'importance à des germes tels que Staphylocoques Jaunes, Entérocoques, Colibacilles, Bacilles de Friedlander, et cela simplement par empirisme, car nous avons remarqué que ces bactéries se

rencontrent d'autant plus souvent que l'on a à faire à des spermes présentant une Polynucleose plus marquée, c'est-à-dire une purulence nette.

De l'avis de la majorité des auteurs il est incontestable que ces germes associés sont responsables de la chronicité des infections à point de départ gonococcique, et de leurs complications. Ce sont là des notions très importantes à retenir ; aussi MM. Jaubert et Goy ont-ils jugé indispensable d'associer à leurs émulsions vaccinales gonococciques les principaux germes de la flore bactérienne associée.

L'importance de cette flore a été signalée à maintes reprises et tout particulièrement par le docteur Le Fur (11). Ce dernier dans une statistique générale signale sur 242 cas d'infections générales ou urinaires, 33 fois pour cent la présence du Colibacille, 26 fois le Staphylocoque, 15 fois l'Entérocoque, 13 fois le pseudo diphtérique et 11 fois le Streptocoque.

La formule du vaccin Gonagone comprend en plus de l'émulsion des gonocoques et de l'anatoxine gonococcique une émulsion microbienne plurivalente, composée de staphylocoques, de synocoques, d'entérocoques et de bacilles pseudo diphtériques. Le Colibacille et le Streptocoque en ont été éliminés, car ces germes sont de mauvais antigènes et occasionnent de plus une réaction violente.

Un centimètre cube de Gonagone renferme deux parties d'émulsion microbienne, constituée par 1 milliard de gonocoques, 500 millions de Staphylocoques, 500 millions de

Synocoques, 300 millions d'Entérocoques et enfin 500 millions de bacilles Pseudo Diphtériques. A ces deux parties d'émulsion microbienne on ajoute une partie d'anatoxines gonococciques, provenant d'antigènes multiples.

Pour nous résumer, nous pensons qu'il faille retenir tout d'abord, de cette nouvelle formule vaccinale, l'importance du facteur *anatoxine* ; jamais, jusqu'à présent, dans aucun vaccin antigonococcique, on n'avait tenu compte de ce facteur primordial, auquel personnellement nous pensons devoir attribuer la plus grande part des résultats thérapeutiques.

Ensuite nous estimons que les auteurs ont eu raison d'envisager la pluralité des races gonococciques. La clinique nous montre chaque jour combien sont différentes dans leurs évolutions et dans leur gravité les infections à gonocoques. Certaines guérissent spontanément, d'autres se compliquent et passent à la chronicité, certaines enfin, rares d'ailleurs, sont de graves septicémies.

Il est donc bien évident qu'il existe plusieurs races de gonocoques ; on pourrait nous objecter que le microbe agissant sur des terrains individuels différents les uns des autres peut se comporter de diverses façons. Mais il est facile de démontrer expérimentalement qu'il y a cependant d'un gonocoque à un autre de grandes différences biologiques nettes.

La preuve peut en être faite expérimentalement de la façon suivante :

Différents sérums antigonococciques, provenant de lapins immunisés avec diverses souches, ne présentent pas des phénomènes d'agglutination semblables ; la souche homologue qui a servie à l'immunisation est particulièrement bien agglutinée par le sérum du lapin en cause. Exemple :

Le lapin A. est immunisé avec le gonocoque I,

Le lapin B. est immunisé avec le gonocoque II,

Le lapin C. est immunisé avec le gonocoque III,

Le lapin D. est immunisé avec le gonocoque IV.

Expérience :

Recherche des agglutinines.

Nous voyons par exemple que le sérum du lapin A. agglutine au $1/100$ le gonocoque I, au $1/50$ le gonocoque II, au $1/30$ le gonocoque III et n'agglutine pas le gonocoque IV.

Le sérum du lapin B. agglutine au $1/200$ le gonocoque II, au $1/100$ le gonocoque I, au $1/50$ le gonocoque III, et au $1/20$ le gonocoque IV.

Nous voyons bien par ces expériences que les agglutinines provoquées par injections des gonocoques I, II, III, IV, sont différentes les unes des autres. Il est donc indéniable que les antigènes ayant provoqué ces diverses agglutinines présentent entre eux également des différences sensibles.

MM. J. et G. s'étant basés sur ces données, fruit de multiples expériences, introduisent dans leur vaccin de nombreuses souches de gonocoques ; ils emploient même dans leur formule vaccinale le terme « *Sélectionnées.* »

Nous ne pouvons insister trop longtemps sur ce terme : mais d'après ces auteurs certaines souches de gonocoques donneront un bon vaccin, alors que d'autres souches, de provenance différente n'auront aucun pouvoir antigénique.

Pour sélectionner les gonocoques au point de vue de leur valeur antigène respective, MM. J. et G. les étudient spécialement à un double point de vue :

I° Action pathogène sur l'animal.

II° Flocculation des toxines par sérums Anti et alonnés.

Enfin l'association microbienne dont nous avons parlée plus haut est fidèlement respectée dans la formule vaccinale du Gonagone.

C'est pour ces diverses raisons, lesquelles apportent à la formule vaccinale du Gonagone une originalité de conception, que nous avons voulu expérimenter rigoureusement ce vaccin dans un service hospitalier, où chaque jour il nous était permis de suivre sérieusement nos malades, et d'en reporter exactement les observations.

CHAPITRE IV

De la Posologie dans la Vaccinothérapie

Au cours de nos expérimentations nous avons été amenés à consulter souvent MM. A. Jaubert et P. Goy, sur la façon dont ils concevaient au point de vue thérapeutique, la Posologie Vaccinale.

Nous allons exposer aussi succinctement que possible quelles sont les principales idées de ces auteurs touchant à cette Posologie.

Chacun sait, et nous l'avons dit au début de ce travail, la différence qui existe entre un sérum et un vaccin. Le premier point à retenir dans la Posologie vaccinale découlera immédiatement de cette différence. Nous savons en effet qu'un sérum agit d'autant plus efficacement qu'il est injecté à doses massives et fréquemment renouvelées dans les organismes infectés.

Mais pour un vaccin il n'en est pas de même, et s'il est bon de provoquer dans un organisme une légère réaction,

il peut être néfaste de déclancher dans le même organisme un surcoût de travail, qui paraliserait sa défense et viendrait ainsi à l'encontre du but cherché.

Retenons donc ce point primordial souvent méconnu : *il n'est pas nécessaire d'injecter des doses massives de vaccin pour obtenir un résultat thérapeutique.* Il faut avant tout avoir à sa disposition un *excellent antigène* bien spécifique. Les injections se feront à petites doses. La première injection servira de critérium pour chaque sujet et indiquera au médecin la façon et la manière de réagir du malade. Elle devra donc être pratiquée à dose infinitésimale, 1/4 cc. par exemple.

Les vaccins peuvent provoquer, nous le savons, trois sortes de réactions :

- 1° une réaction générale,
- 2° une réaction locale,
- 3° une réaction focale.

1° *La réaction générale* est ordinairement d'autant plus marquée que l'on introduit dans un organisme un plus grand nombre de germes microbiens. Cette réaction générale qui est particulièrement bien observée au cours de traitements faits avec des stocks vaccins très riches en germes microbiens, se traduit de la façon suivante :

Quelques heures après l'injection, le malade est pris de frissons ; il présente parfois de la céphalée, sa température peut atteindre 39° et même dépasser 40°. Généralement

cette poussée thermique ne dure que quelques heures, mais elle est suivie d'une période de dépression et nous ne pensons pas que son action soit salubre au cours d'une Vaccinothérapie qui cherche à être vraiment spécifique.

Elle relève plutôt d'une action protéinothérapique aspécifique et aveugle, que tout praticien consciencieux ne devrait employer que faute de mieux.

Nous n'avons pas observé personnellement des réactions thermiques élevées au cours de nos travaux. Il est vrai que nous n'avons jamais injecté à nos malades de grosses doses vaccinales, sans avoir tâté leur sensibilité par des injections de volumes progressivement croissants.

2° *Les réactions locales* existent toujours à la suite d'injections de corps microbiens, et elles apparaissent plus particulièrement, à la suite des injections de toxines microbiennes. Mais lorsque ces toxines microbiennes sont transformées en anatoxines, les réactions locales, bien qu'apparentes, sont atténuées considérablement et deviennent très supportables.

D'ailleurs si très exceptionnellement ces réactions sont assez marquées lorsqu'il est pratiqué des injections sous-cutanées d'un certain volume, il est facile d'atténuer ces phénomènes inflammatoires en utilisant la voie intramusculaire. Le point d'élection est représenté par le milieu d'une ligne qui joint la pointe du coccyx à l'épine iliaque antéro-supérieure.

La réaction locale se traduit par de la chaleur, de la rougeur et une légère tuméfaction pouvant atteindre parfois une surface égale au creux de la paume d'une main. Mais ces phénomènes, qui apparaissent 5 ou 6 heures après l'injection, disparaissent généralement 20 ou 24 heures après.

Nous pensons que cette réaction locale peut être un indice des phénomènes réactionnels organiques, et sans chercher à savoir si c'est localement que s'élaborent et s'éliminent ces anticorps humoraux, nous pensons qu'il y a intérêt à attendre la disparition de ces phénomènes locaux avant d'entreprendre l'injection vaccinale suivante.

La réaction locale qui est un indice réactionnel très net, nous guidera dans notre posologie, et si parfois les phénomènes inflammatoires sont trop marqués, nous devrons répéter plusieurs fois la même dose, jusqu'à ce qu'elle soit parfaitement bien supportée. *La valeur curative du traitement vaccinal n'en est pas pour cela diminuée* et cette réaction locale nous prouvera simplement que nous avons à faire à un sujet qui réagit plus violemment qu'un autre, chez lequel des doses minimales d'antigènes peuvent susciter une réaction organique salutaire.

Concluons donc en disant que la réaction locale sera un guide précieux pour le praticien ; elle nous permettra d'instituer une Posologie individuelle pour chaque malade et de conduire ainsi avec succès notre traitement.

L'axiome de la Vaccinothérapie devrait être le suivant :
injecter la quantité minima de vaccin capable de provoquer

une réaction nette ; ne pratiquer l'injection suivante qu'après la disparition des phénomènes réactionnels qui ont accompagné l'injection précédente.

3° *Réaction focale.* On appelle réaction focale la recrudescence de l'écoulement que l'on peut observer parfois au cours des toutes premières injections vaccinales. Il semble qu'il y ait là une agonie microbienne, et que les bactéries avant de succomber acquièrent momentanément une virulence particulière, capable de provoquer une légère recrudescence de l'infection.

L'empirisme et l'observation nous permettent d'affirmer que cette réaction focale est d'un bon augure. Peut-être peut-on expliquer ce fait en pensant que l'évolution de l'infection est plus rapide, que le foyer infecté « *murit* » d'une façon plus précoce, et que les portes de sortie sont largement et prématurément ouvertes aux microbes.

On pourrait même à ce sujet signaler le nouveau traitement abortif de la Blennorragie qui nous vient d'Allemagne. Il consiste à administrer simultanément aux malades, localement, des injections de Protargol, et par la voie intraveineuse des injections d'une solution glucosée.

Il semblerait que le processus de guérison soit le suivant : l'administration intra-veineuse de ce sucre détermine une prolifération intense de gonocoques, mais les gonocoques néo-formés étant très sensibles à l'injection intra-urétrale de Protargol seraient détruits avec une bien plus grande

facilité que lorsque l'injection intra-veineuse de sucre n'intervient pas.

L'accroissement de la réaction focale momentanée devient ainsi une aide pour la cure thérapeutique.

Prévenons donc le malade que si au cours de notre traitement il observe parfois une légère recrudescence de son écoulement (à la suite des premières injections) qu'il ne s'inquiète pas, car cette réaction focale le plus souvent est le prélude d'une cure rapidement agissante. A ce sujet il nous a été permis bien souvent de suivre au microscope l'évolution des différentes phases de la blennorragie, et maintes fois, après une pullulation microbienne intensive au 3^e ou 4^e jour de l'infection nous avons vu rapidement disparaître ou tout au moins diminuer très notablement la flore bactérienne.

CHAPITRE V

Observations et Statistiques

Avant de relater nos observations et statistiques personnelles, nous nous permettrons de rapporter dans notre travail les résultats qu'ont obtenus avant nous des auteurs particulièrement qualifiés.

I. M. R. Gouverneur (12), chirurgien des hôpitaux de Paris, dans un rapport à la Société Française d'Urologie (séance du 21-3-27) apporte les résultats enregistrés par le Dr M. Fouquiau, chef de Clinique Urologique de la Faculté de Médecine de Paris, dans le traitement de la Blennorrhagie aiguë, par le vaccin antitoxique et antimicrobien « Gonagone ».

Nous rapportons textuellement les principaux passages de cette importante communication :

« Le vaccin que nous avons expérimenté dans plus de 200 cas est un vaccin antitoxique préparé selon les procédés du Dr Jaubert (Gonagone).

Les résultats que nous avons obtenus ont été très encourageants.

Sur 30 cas traités par les injections de vaccin seules en dehors du traitement local (lavages ou injections) nous avons obtenu 12 guérisons complètes et définitives avec 4 ou 6 injections, soit en douze ou quinze jours. Tous les autres cas ont été nettement améliorés.

Sur 73 cas traités par vaccinothérapie associée aux grands lavages, nous avons obtenus les résultats suivants.

1° Atténuation extrêmement rapide et presque complète des phénomènes inflammatoires (douleur, tuméfaction, œdème) cette atténuation des phénomènes douloureux est constante et remarquable.

2° Atténuation de l'écoulement qui après la troisième ou quatrième injection se réduit à une goutte très légère.

3° Diminution de la durée de l'évolution de l'infection ;

10 cas de guérisons avant quinze jours,

22 cas de guérisons avant vingt-cinq jours.

43 cas de guérisons avant quarante jours.

4° Absence de complications.

Dans tous les cas traités régulièrement et soigneusement nous n'avons pas eu une seule complication. Une seule fois nous avons observé un épидидymite légère, mais due évidemment à une imprudence du malade.

5° Dans la blennorragie féminine, les résultats ont été également remarquables.

Blennorragies aiguës traitées : 23 cas.

Disparition des gonocoques (après plusieurs examens) :

Dans 12 cas avant quinze jours,

Dans 8 cas avant vingt-cinq jours.

Dans tous ces cas traités également dès le début par la vaccinothérapie associée au traitement local nous n'avons jamais observé de complications.»

Le D^r Gouverneur constate dans son rapport que les résultats obtenus par le D^r Fouquiau sont assez concordants avec ceux obtenus par le D^r François (13).

Dans le journal « La Clinique » (Novembre 1926) le D^r François, Assistant à la Clinique d'Urologie de la Faculté (Hôpital Necker) donne un compte rendu d'une expérimentation ayant porté sur 310 malades traités par la Vaccinothérapie, seule ou associée au traitement local.

Selon le vaccin utilisé le pourcentage des guérisons en moins de deux mois s'est élevé à 85 % des malades traités par le Gonagone.

Pour apprécier les résultats donnés par la Vaccinothérapie dans les urétrites aiguës, le D^r François a établi trois séries de malades observés et suivis séparément.

« 1^o Malades traités par la méthode classique : grands lavages uréthro vesicaux avec une solution au permanganate de potasse à 1 pour 8.000.

2^o Malades traités uniquement par la vaccinothérapie en dehors de tout traitement local.

3° Malades traités à la fois par le traitement local classique associé à la vaccinothérapie.

Première série. — Nous avons réuni des observations de plus de 800 malades traités uniquement par les grands lavages et les traitements ordinaires. Nous devons dire que les résultats obtenus sont loin d'être satisfaisants. Si, en effet, quelques blennorragies bénignes guérissent facilement en moins de trois semaines, il en est beaucoup dont la guérison n'est obtenue qu'après deux mois et plus, de traitement et de soins journaliers. Au point de vue durée, nous arrivons aux résultats suivants :

Malades observés : 800.

Guérison	Nombre	Pour cent
Moins d'un mois	100	12.5 %
Entre un mois et deux mois	215	26.8 %
Plus de deux mois	485	60.0 %

D'autre part les complications sont assez fréquentes et sur les 800 malades de notre statistique nous avons observé 125 fois des complications, soit plus de 10 %. Ces complications se sont réparties de la façon suivante :

125 complications :

Epididymites	77
Prostatites aiguës et subaiguës	20
Arthrites et infections par voie sanguine	15
Abcès péri urétraux	18

Nous devons remarquer que les malades observés à l'hôpital guérissent certainement moins vite et sont plus exposés aux complications que les malades soignés en ville par un médecin. Ce fait nous semble dû non seulement à ce que les malades d'hôpital ne suivent peut être pas assez rigoureusement le régime imposé mais encore et surtout parce qu'ils continuent à travailler et à faire des efforts. Pour nous, le repos est d'une importance primordiale pour la guérison rapide de la blennorragie.

Deuxième série. — Les malades traités uniquement par la vaccinothérapie ont donné des résultats inconstants. Seul le vaccin « Gonagone » qui donne parfois des réactions locales assez vives, mais qui par la voie sous-cutanée tout au moins ne provoque jamais de réaction générale notable, nous a permis de guérir complètement un certain nombre de malades d'uretrites aiguës, avec contrôle par spermoculture. Les autres vaccins nous ont quelquefois donné des améliorations légères, mais nous n'avons jamais pu obtenir de guérisons définitives. »

Dans les cas favorables traités par le Gonagone on observe très rapidement une sédation des phénomènes inflammatoires (douleur à la miction, tuméfaction, œdème), et une stérilisation précoce de l'écoulement urétral.

Une statistique faite sur 330 malades traités uniquement par la vaccinothérapie nous a permis d'enregistrer selon les vaccins employés, les pourcentages suivants de guérisons

ou améliorations nettes : 10 %, 14 %, 20 %, 30 %. Avec le Gonagone nous sommes arrivés au pourcentage de 66 %.

Troisième série. — Devant le peu de sécurité du traitement par vaccin, sans traitement local, nous nous sommes arrêtés à une formule mixte de vaccinothérapie associée au traitement local. Les résultats obtenus ont dépassé ce que nous pouvions espérer tant au point de vue durée qu'au point de vue complications.

En effet sur 310 malades traités par la vaccinothérapie et le traitement local, le pourcentage des guérisons en moins de deux mois a été selon les vaccins utilisés de 55 %, 61 %, 72,5 %, 80 % et enfin de 85 % avec le Gonagone. »

Le Dr Gouverneur dans son rapport à la Société d'Urologie croit pouvoir conclure « qu'une voie nouvelle s'ouvre dès maintenant à la thérapeutique de l'infection gonococcique et il attribuait les succès enregistrés par cette nouvelle formule vaccinale :

1° A l'introduction dans un vaccin curatif d'une anatoxine fortement antigénique et cependant bien tolérée.

2° A l'importance attribuée par les auteurs à la recherche et à la sélection bactériologique des groupes gonococciques dont chaque jour le clinicien observe la haute différenciation. »

De pareilles observations nous avaient particulièrement frappés et, c'est, nous devons l'avouer, avec un certain scepticisme que nous avons entrepris nos recherches personnelles.

Dans le service de notre Maître Legueu il nous a été permis d'expérimenter le Gonagone sur une assez vaste échelle et nous allons rapporter fidèlement et sans commentaires quelques observations typiques de malades traités uniquement par la vaccinothérapie et de malades traités à la fois par la vaccinothérapie et par, un traitement local associés.

Observations N° 27. (Traitement par Vaccination).

M. Bernard P..., âgé de 21 ans, se présente à notre consultation. Il a eu il y a 4 jours un coït suspect : depuis, la miction est très douloureuse et l'urètre laisse s'écouler un suintement muqueux. Cet exudat est coloré sur les frottis par la méthode de Gram composée ; on observe une Polynucléose intense, et une flore bactérienne abondante uniquement composée de gonocoques intra et extra cellulaires. Nous soumettons le malade au traitement vaccinothérapique et nous pratiquons une injection de 1/2 cc. de Gonagone. Le lendemain le malade présente une réaction locale nette mais il n'a pas eu le moindre frisson ou la moindre élévation thermique. La miction est devenue moins douloureuse ; cependant l'écoulement est resté sans modifications. Nous notons sur les frottis des éléments microbiens encore très nombreux, mais tous sont phagocytés. Nous préconisons à notre malade le repos et l'absorption importante de tisane diurétique.

Le lendemain la miction est devenue complètement indolore, l'écoulement muqueux s'est presque totalement tari,

mais il y a encore quelques diplocoques de Neisser sur les frottis.

Nous pratiquons une nouvelle injection de Gonagone à la dose de $\frac{3}{4}$ cc. 48 heures après cette deuxième injection tous les phénomènes inflammatoires et douloureux ont complètement disparu, et nous ne trouvons plus trace de gonocoques sur les frottis, dont la cytologie s'est sensiblement modifiée. En effet le faible prélèvement qu'il nous a été permis d'effectuer au niveau du méat, montre une abondance de cellules de desquamations des couches superficielles de l'urètre, quelques rares polynucléaires plus ou moins altérés et l'on ne décèle plus de Gonocoques.

Nous avons pratiqué chez ce malade par prudence 4 autres injections de Gonagone aux doses de $\frac{3}{4}$ cc., $\frac{1}{4}$ cc., 1 cc. 1 $\frac{1}{2}$ cc. espacées de 3 jours en 3 jours. Aucun traitement local n'a été institué.

Un mois plus tard, nous avons contrôlé la guérison absolue de notre malade par spermoculture.

Le sperme avait une cytologie normale ; par champ de microscope à l'état frais, on notait la présence d'environ 5 ou 6 leucocytes non altérés. Rares colonies de Staphylocoques B. et Entérocoques. Absence de Gonocoques.

Nous avons cru devoir citer cette observation typique mais que nous considérons tout de même comme exceptionnelle, car il est vraisemblable que nous avons eu à faire dans ce cas, à un sujet réagissant particulièrement bien aux injections vaccinales.

Observation N° 6. (Traitement par Vaccination).

M. G..., âgé de 27 ans, se présente à notre consultation pour une urétrite gonococcique contractée il y a huit jours. L'incubation a été de 4 à 5 jours.

Il présente actuellement un écoulement purulent, verdâtre, abondant, accompagné de douleurs à la miction et à l'érection.

Nous instituons le traitement vacinothérapique, et nous recommandons à notre malade l'ingestion abondante de boissons diurétiques.

Nous pratiquons successivement 10 injections de Gona-gone espacées de 3 jours à 3 jours à doses progressivement croissantes : $1/4$ cc., $1/2$ cc., $1/2$ cc., $3/4$ cc., $3/4$ cc., $3/4$ c., 1 cc., 1 cc., 1 $1/2$ cc., et 1 $1/2$ cc.

Dès la troisième injection l'écoulement s'est modifié ; il est devenu moins abondant et moins épais ; les gonocoques sont eux aussi en diminution. La phagocytose s'est définitivement installée à la 5^e injection. On ne trouve, plus sur les frottis que des Polynucléaires altérés et des cellules de desquamation. Les gonocoques ont disparu. Par contre on trouve d'assez nombreux diplocoques intra-cellulaires se colorant par la méthode de Gram.

Nous considérons notre malade comme guéri, et c'est simplement par précaution que nous lui faisons encore 5 injections de vaccin. Une spermoculture a été pratiquée chez ce malade trois mois après son infection, car il devait

se marier... L'examen a relevé un sperme normal, avec absence complète de purulence et de gonocoques.

Sans être aussi démonstrative et aussi belle que la précédente, cette observation nous montre bien cependant que la vaccinothérapie seule peut venir à bout d'une urétrite gonococcique, même lorsque cette infection n'est pas traitée dès le 1^{er} jour.

Mais plus souvent nous avons associé au traitement vaccinothérapique le traitement local. Nos malades étaient soumis à de grands lavages urétraux vésicaux avec une solution de permanganate de potasse à 1/8.000. Généralement dans ces conditions les urétrites gonococciques étaient guéries en moins de 20 à 30 jours. Nous citerons au hasard une observation d'un malade qui a été complètement guéri en 12 jours.

Observation N° 34. (Traitement par Vaccin associé aux grands lavages).

M. P. V..., âgé de 53 ans vient nous consulter pour une urétrite gonococcique contractée il y a 7 jours. Il a un écoulement abondant depuis 3 jours et n'a suivi aucun traitement. Nous lui faisons une série de Gonagone en commençant par une première injection de 1/2 cc. En même temps nous pratiquons chaque jour un grand lavage vésical au permanganate, avec une solution de 1/8.000. Le malade ingère à chaque repas, selon son désir, 3 capsules de Santal Monal au bleu de méthylène.

Après la disparition totale et rapide des phénomènes inflammatoires et douloureux, l'écoulement diminue rapidement et en 12 jours de traitement les gonocoques et la suppuration ont complètement disparu. Il ne nous a pas été permis de faire pour ce malade un contrôle par spermoculture.

Dans le service de notre maître, M. le Professeur Legueu, nous avons suivi 77 malades dont nous avons enregistré personnellement les observations.

Nous avons divisé ces 77 malades en trois catégories :

La première catégorie comprenait 12 malades traités seulement par la Vaccinothérapie.

La deuxième catégorie comprenait 25 malades traités par la Vaccinothérapie associée aux grands lavages.

La troisième catégorie comprenait 40 malades, traités uniquement par de grands lavages.

La plus forte proportion de guérisons a été constatée chez les malades traités par la Vaccinothérapie associée aux grands lavages. En effet sur 25 d'entre eux, nous avons eu à enregistrer 20 guérisons complètes en moins de 25 jours, et il est à noter que dans les 5 cas qui ont résisté à notre thérapeutique, il s'agissait pour deux d'entre eux d'anciens bacillaires et qu'un troisième malade était spécifique.

Dans la première série, pour les malades traités uniquement par la Vaccinothérapie, nous avons obtenu sur 12 cas, seulement 4 guérisons immédiates. Pour les autres malades

nous avons été obligé d'associer ultérieurement une thérapeutique antiseptique locale.

Il nous semble en effet qu'en dehors de quelques cas heureux (lorsqu'il s'agit de sujets ayant des réactions vaccinales particulièrement favorables), il est préférable d'associer au vaccin une thérapeutique locale désinfectante et la chose se conçoit aisément.

Enfin dans la troisième série nous avons traité 40 malades par le traitement classique de grands lavages. Ces malades ont guéri tardivement entre le 30^e et 50^e jour. Aucun d'entre eux n'a guéri en moins de 25 jours et il a été noté que c'est seulement dans cette série que nous avons eu à enregistrer des complications.

En effet nous avons eu 2 Orchites, et tout dernièrement encore un malade ayant appartenu à cette série, s'est présenté à nouveau à notre consultation avec une Prostatite intense.

Nous croyons pouvoir conclure de notre expérimentation personnelle que l'association du vaccin à notre thérapeutique habituelle est d'un précieux secours. En effet les phénomènes douloureux et inflammatoires disparaissent rapidement ; la flore bactérienne se modifie assez vite tendant à la disparition complète des gonocoques, et jamais, chez nos vaccinés, nous n'avons eu l'occasion de constater de complications.

Notre statistique confirme ainsi les résultats enregistrés par les docteurs Fouquiau et François. Le Docteur Jaubert,

auquel je faisais part de mes résultats, m'a signalé une observation que je crois devoir reporter dans ses grandes lignes :

Il s'agissait d'un malade âgé de 60 ans et chez lequel tous les traitements locaux et généraux (Vaccins, MnO^4K , chimiothérapie) avaient échoué. Ce malade présentait depuis plusieurs mois un écoulement très abondant, indolore et riche en gonocoques. Le Docteur Jaubert tenta avec succès sur ce malade une thérapeutique nouvelle : il associa aux injections de Gonagone des injections intra-veineuses de Gonacrine. Ces injections étaient pratiquées simultanément tous les trois jours aux doses usuelles et aucun traitement local ne fut institué. Rapidement dès le 8^e jour, l'écoulement purulent se modifia, et la guérison fut obtenue vers le 20^e jour.

Il nous a paru intéressant de signaler cette observation, car elle montre que là, où la Vaccinothérapie et la Chimiothérapie seules sont impuissantes, l'association des deux méthodes peut venir à bout de certains cas rebelles. Il semble que l'injection de Gonacrine puisse déclancher dans un organisme infecté une leucocytose intense et que les injections vaccinales orientent et précisent cette défense.

Nous regrettons de n'avoir eu l'occasion de pouvoir confirmer personnellement cette nouvelle thérapeutique pour le traitement des gonococcies rebelles. L'association des deux méthodes, la Vaccinothérapie et la Chimiothérapie, semblent en effet, comme le confirme l'observation précitée,

pouvoir donner des résultats là où les deux méthodes employées séparément n'aboutissent à rien.

D'excellents résultats ont été obtenus par l'emploi du Gonagone dans le traitement des infections gonococciques chez la femme.

De nombreux urologistes et gynécologues, nous ont confié les résultats remarquables obtenus dans les métrites, salpingites, métrites et cystites à gonocoques. Il semble même, que d'une façon générale, la femme réagisse plus rapidement et plus efficacement que l'homme aux sollicitations vaccinales. Peut-être, est-ce simplement à cause de l'importante vascularisation de l'utérus et de ses annexes. A la suite des injections vaccinales, les phénomènes douloureux s'amendent rapidement : le repos et la glace ne sont bientôt plus une nécessité absolue, et, c'est là un facteur important pour les classes laborieuses. Les pertes diminuent et de simples lavages au Permanganate de potasse les tarissent rapidement et complètement.

Nous ne croyons pas trop sortir du cadre de notre sujet en signalant également les bons résultats obtenus par l'emploi du Gonagone dans le traitement des complications de la Blennorragie.

Le Dr Martiny nous a communiqué les deux observations suivantes, qu'il a enregistrées au cours de son expérimentation thérapeutique :

1^{re} Observation. — M. H..., 42 ans, vient consulter en octobre 1925 pour une grosse monoarthrite du cou de pied gauche, avec œdème et rougeur vineuse des téguments, une impotence fonctionnelle douloureuse assez marquée pour empêcher le sommeil la nuit. La malade est fatiguée et a une température oscillant entre 37°5 et 38°. L'examen ne montre aucune autre localisation articulaire. L'interrogatoire ne révèle aucun autre stade antérieur d'arthralgie diffuse.

L'examen génital montre que depuis trois semaines il existe des pertes peu abondantes tachant le linge en vert. Le col présente une légère exulcération métritique.

Les injections au permanganate sont prescrites en même temps qu'un traitement au « Gonagone ». Les piqûres sont faites selon les doses indiquées par le Dr Jaubert. Dès le lendemain de la première piqûre, la marche, qui avait été ordonnée dès le diagnostic de la maladie, devient tolérable.

Dès la deuxième piqûre, le cou de pied se dégonfle, l'aspect pseudo phlegmoneux se flétrit.

A la troisième piqûre l'œdème a pour ainsi dire disparu.

Dès la quatrième, l'aspect tend vers la normale, et la cinquième piqûre fut la dernière, la sixième ampoule ayant été cassée par accident je juge inutile de faire acheter une nouvelle boîte.

La malade cesse les injections de permanganate.

Vue après quatre mois, guérison complète apparente de la blennorragie et de ses complications.

2^e Observation. — M^{me} Ch..., 26 ans, janvier 1927, vient consulter parce qu'elle boîte et souffre du genou gauche. Les pertes existent depuis une douzaine de jours et la malade qui devait avoir quelques raisons morales pour cela les a soignées dès le premier jour au permanganate. En qualité de médecin de l'administration où elle travaille je la soigne en lui permettant de continuer son travail et je pratique 6 piqûres de Gonagone selon la technique habituelle.

Dès la troisième piqûre, le genou n'est plus douloureux subjectivement et à la palpation. La mobilisation est parfaite, le léger gonflement du début a disparu ; les pertes qui n'avaient pas cédé au permanganate sont complètement taries.

Nous avons enregistré de très nombreuses observations similaires et nous croyons inutile d'insister davantage.

Avant de terminer nous voudrions dire cependant un mot des porteurs de germes, car non seulement nous sommes persuadés de leur existence, mais encore nous estimons que dans ces cas bien particuliers, seul, le traitement vaccinothérapique, pourra agir efficacement.

Une observation qu'il nous a été donné d'enregistrer est plus démonstrative à cet égard que tout essai de justification oratoire.

Un étudiant en médecine vient un jour se confier à nous et nous rapporte qu'il a eu des rapports avec une jeune

fille chez laquelle il a constaté ultérieurement une métrite aiguë à gonocoques.

Ce diagnostic est contrôlé bactériologiquement et cependant le jeune homme nous prétend et nous jure qu'il n'a jamais eu lui-même d'infection gonococcique. Des raisons d'ordre moral lui font penser, à bon escient, que cette jeune fille n'avait jamais pu, jusqu'alors, être contaminée.

Nous conseillons à notre camarade de faire une spermoculture et malgré l'absence complète du moindre signe clinique, cet examen bactériologique révèle chez lui la présence de nombreuses colonies de gonocoques.

Il semble bien que cet exemple puisé dans un milieu où la vérité n'a aucune raison d'être dissimulée, soit la preuve évidente de l'existence des porteurs de germes. Nous avons institué chez ce malade, une série de 12 injections vaccinales, à la suite desquelles la spermoculture est devenue complètement négative. Il eut été paradoxal, nous semble-t-il, d'instituer d'emblée un traitement local pour désinfecter des lésions n'ayant jamais eu l'occasion de se manifester, car, nous le répétons, jamais le moindre écoulement n'avait été observé.

Ainsi, l'ostracisme manifeste, dont nous parlions au début de ce travail, ne semble vraiment plus être justifié. En effet, que ce soit chez l'homme ou chez la femme, dans des gonococcies aiguës ou chroniques, chez les anciens ou récents infectés, l'emploi d'émulsions vaccinales anti-microbiennes et anti-toxiques, semble de plus en plus se justifier.

Et, c'est avec bon espoir et avec confiance, que nous comptons poursuivre désormais cette thérapeutique nouvelle, déjà pleine de résultats et si riche en promesses.

CONCLUSIONS

De l'ensemble des nombreux travaux que nous venons de passer en revue, et, de nos observations personnelles, il semble bien résulter que :

1) Contrairement aux principes admis jusqu'à ce jour, la cure vaccinale de l'urétrite aiguë, devient, dès le début de l'infection, un précieux adjuvant du traitement local, qui en reste cependant la thérapeutique de base.

2) La préparation d'un Auto-Vaccin étant trop longue, il faut nécessairement avoir recours à un Stock-Vaccin et nous donnons très nettement notre préférence à une formule vaccinale réalisant les différents points suivants :

a) Nécessité absolue de renfermer *les principes totaux des sécrétions gonococciques*, seules responsables des phénomènes inflammatoires et douloureux de l'infection et du passage à la chronicité. L'*anatoxine* préparée selon la méthode de MM. Jaubert et P. Goy tend à réaliser un antigène supportable et bien spécifique, capable de déclencher aussi bien expérimentalement que chez l'homme des réactions humoresales témoignant d'une réponse organique

salutaire (apparition rapide des agglutinines et sensibilisatrices).

b) La pluralité des souches de gonocoques est également un facteur de premier plan qui doit être respecté. Il est en effet démontré que certaines souches ont un pouvoir antigénique élevé et que leur pouvoir toxigène est cependant essentiellement variable ; de plus la diversité du pouvoir pathogène des différentes souches, nous est chaque jour affirmée cliniquement.

c) Le terme Blennorragie implique la présence indiscutable d'une flore associée, ayant sa large part de responsabilité dans l'évolution des urétrites à gonocoques ; cette flore microbienne doit donc être représentée dans une formule établie logiquement.

3) L'effet thérapeutique d'un vaccin est intimement lié à la façon de s'en servir : de sa posologie, dépendront les résultats. Non seulement il ne faut pas rechercher les chocs protéinothérapiques, aveugles et brutaux, mais il faut les redouter. Nous pensons qu'une réaction locale nette est suffisante pour guider le clinicien dans ses interventions ; il ne peut y avoir de règle générale car tous les organismes sont différents et réagissent diversement. En principe, nous estimons que *toute réaction générale est inutile, qu'une réaction locale est nécessaire, et qu'une réaction focale est d'un bon pronostic.*

4) Nos statistiques, en pleine concordance avec celles d'auteurs autorisés, nous permettent de définir l'action

élective d'un Stock-Vaccin antitoxique et antimicrobien dans la période aiguë de l'urétrite gonococcique, par les caractéristiques suivantes :

- a) Disparition complète et rapide des phénomènes douloureux et inflammatoires ;
- b) absence de toute complication ;
- c) le plus souvent, abréviation notable de la durée d'évolution de l'infection.

Nous nous croyons autorisés, en terminant, de souligner toute l'importance que peut comporter dans la lutte contre la Blennorrhagie, véritable fléau social, toute amélioration apportée au traitement de cette infection. Et nous espérons que la nouvelle voie ouverte à la thérapeutique blennorragique permettra au médecin d'intervenir plus rapidement et plus efficacement, et au malade, d'obtenir, avec une sédation plus précoce des phénomènes douloureux, une stérilisation rapide diminuant d'autant les chances de contamination.

Vu : le Président,
LEGUEU.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

1. BESREDKA et BASSÈCHES. — Des virus sensibilisés. (Ann. Inst. Pasteur. Mai 1918).
2. MAUTÉ. — La Vaccinothérapie dans la pratique. (La Clinique. Janvier 1922).
3. GRIMBERG et UZAN. — La Biothérapie non spécifique de la Blennorrhagie. (Le Bulletin Médical).
4. AMAN. — Munch. méd. Woch., 17 juin 1921.
5. A. TANSARD. — De l'emploi des injections intra musculaires de lait et de la vaccinothérapie dans le traitement de la Blennorrhagie. (Presse Médicale. 13 janvier 1923).
- RALLI. — Considérations sur les vaccins et leur application en association avec la Protéinothérapie.
6. WEICHARD. — Münch, med. Woch, N° 12, 25 mars 1921.
7. A. JAUBERT. — Vaccinothérapie dans la Blennorrhagie aiguë. (Les Sciences Médicales, 30 septembre 1926).
8. Noël FIESSINGER et Henri WALTER. — Le dépistage de l'Insuffisance hépatique au début. Les hépatites chroniques latentes. (Journal M. Français, Tome XVI, N° 9, Sept. 27, p. 348).
9. HORALEK. — Résultats de la Vaccinothérapie dans les inflammations des organes génito-urinaires et surtout des annexes. (Bratislavské Lekárske Listy, tome IV, N° 8. Mai 1925).
10. JAUSION et DIOT. — Gono-lyso-vaccin et gonotoxine dans la cure de l'urétrite aiguë. (C.R. Biologie. Séance 17 juillet 1926).

11. LE FUR. — De la Vaccinothérapie en Urologie, spécialement dans la Blennorrhagie.
 12. FOUQUIAU. — Vaccinothérapie dans la Blennorrhagie aiguë. (Rapport de M. Gouverneur. Société Française d'Urologie, 21 mars 1927).
 13. FRANÇOIS. — La Vaccinothérapie dans la Blennorrhagie aiguë. (La Clinique. Nov. 1926).
 14. FREUND et GOTTLIEB. — Münch. méd. Woch. 1^{er} avril 1921.
GRIMBERG. — La Vaccinothérapie. (Journal Médecine de Paris, 27 octobre 1923).
LE FUR. — De la Vaccinothérapie et de la Sérothérapie en Urologie. (Sciences Médicales, 15 septembre 1925).
NOGUÈS. — (Bull. Société Française d'Urologie, 16 mai 1927).
BOULANGER. — Pratique urologique. (Journal des Praticiens, 4 octobre 1924).
GRIMBERG. — Vaccinothérapie et associations microbiennes. (Paris Médical, 25 novembre 1922).
GRIMBERG. — La question de dose en vaccinothérapie (Bull. Médical, 21 février 1922).
DURUPT. — La posologie en vaccinothérapie. (Presse Médicale, Mars 1924).
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	11
CHAPITRE PREMIER. — De la Vaccinothérapie en général	11
CHAPITRE II. — De la Vaccinothérapie anti-blennorragique ..	17
CHAPITRE III. — De l'importance du facteur « Toxine » dans la formule vaccinale	25
CHAPITRE IV. — De la Posologie dans la Vaccinothérapie	37
CHAPITRE V. — Observations et Statistiques	43
CONCLUSIONS	61
BIBLIOGRAPHIE	65

